

Az anyagcsere-betegségek terápiája

Dr. Hacsek Gábor

SHS International Ltd., Budapest

A veszélyezett anyagcsere-betegségek ellátása során számos terápiás szükséglettel találkozunk. Klinikai gyanújelek esetén, a definitív diagnózis felállításáig is elsődleges feladatunk a beteg további károsodásának megakadályozása. Ilyenkor általában valamely minimál-diétát alkalmazunk (pl. Energivit tápszer), mely az adott állapotban biztosan nem toxikus anyagokat tartalmaz. Más esetben a körülmények alapos mérlegelése után moduláris elemekből kell a diétát összeállítanunk, ha pedig bizonytalanok vagyunk, fel kell függesztenünk a per os bevitelt, és csak az iv. bevitelre hagyatkozhatunk.

A pontos diagnózis teszi lehetővé az adekvát kezelés beállítását. Az ilyenkor megteendő terápiás erőfeszítéseinket – didaktikusan – két nagy csoportba osztottam:

1. eliminációs terápiák, amikor tevékenységünk célja, hogy a beteget távol tartsuk, vagy megszabadítsuk a számára toxikus, ártalmas anyagoktól.

2. aktív terápiák, amikor bevisszük a beteg szervezetébe a hiányzó anyagot, molekulát, vagy pótoljuk, javítjuk a kieső funkciót.

Ezt a felosztást igyekszem követni előadásom során, amennyire lehet, következetesen.

A biokémiai diagnózis lehetővé teszi a terápiás lépések tervezését, alapvetően mire is van szüksége a betegünknek:

- Fehérjeszegény diétára? (PKU, Tyr, Hcy).
- Szénhidrátszegény diétára? (pl. galaktozémia, fruktóz intolerancia, glukóz-galaktóz malabsorptio esetén).
- Egyes esetekben zsírszegény diétát (LCADD, MCADD), máskor éppen zsírgazdag diétát kezdünk (pl. ketogén diéta, piruvát-karboxiláz defektusban).

- Vitamindependencia vagy vitaminhiány áll fenn?
- Gyógyszeres terápiák (konvencionális és orphan drug).
- Enzimpótló (replacement) terápia.

Mindezek a döntések szükségessé teszik az adott betegségben már bejáratott, vagy éppen egyedi terápiás team megszervezését. Magyarországon az egészségügyi struktúra szétaprózottsága és a hozzáértő szakértők (pl. specializált dietetikus) kis száma miatt ez ritkán valósítható meg, az eredményes kezeléshez országon belüli, igen gyakran nemzetközi segítséget is igénybe kell venni.

Ugyanakkor azt is látjuk, hogy a valóban új, evidenciákon alapuló terápiák száma még ma sem magas, az 1995-ben a terápiás lehetőségek továbbfejlesztésére alapított Horst Bickel-díjban (ő alkotta meg az 1950-es években a PKU diéta ma is érvényes elméletét) néhány évben ki sem adták, és azóta is sokkal többször részesülnek benne diagnoszták, mint terapeuták.

Az előadás legnagyobb részében csak a fehérjeszegény diéta elméletével és gyakorlatával tudunk foglalkozni. A fehérjeszegény diéta alapelve, hogy mindazon betegségekben, ahol valamely aminosav vagy az aminosavak lebomlásából származó α -ketosavak ill. más anyagcsere-termékek a beteg számára *toxikusak*, *szigorú fehérjeszegény diétát* kell kezdeni.

Az elmélet egyszerű, a gyakorlat viszont nem. Miért? Mert a legjobban megtervezett diéta mellett is csak folyamatos ellenőrzésekkel tudjuk a kilengéseket, hiányállapotokat elkerülni. Melyek lehetnek ezek?

A természetes fehérjék toxikusak, emiatt pl. nem lehet húst (myoglobin hiány), nem lehet tejet (Ca hiány), nem lehet tejtermékeket (bélflóra, probiotikumok), az energia relatíve nagy aránya lesz szénhidrát + be kell vinni a szükséges aminosavakat elemi formában (rossz, bár egyes betegségekben már javuló compliance), ill. a restriktciók miatt gyakran lép fel vitaminhiány, nyomelemhiány, következményes dermatológiai, neurológiai stb. eltérésekkel.

A fehérjeszegény diéta mindig több elemből épül fel. A magas fehérjetartalmú tápanyagok, táplálék-összetevők és élelmiszerek fogyasztását meg kell *tiltani*. A korlátozott mennyiségben fogyasztható élelmiszerek adagját meg kell határozni. Alacsony fehérjetartalmú ételeket és élelmiszereket kell beépíteni az étrendbe. És végül *szintetikus aminosav-készítményeket* is kell alkalmazni a szervezet növekedésének, fejlődésének, aktuális állapotának figyelembe vételével. Jogos a kérdés: szükség-e betegnek a számára toxikus aminosavra? A válasz – bár

lehet, hogy elsőre meglepő: igen, mert az ő struktúr-fehérjéi és enzimei ugyanúgy a 20 aminosavból épülnek fel, mint az egészségeseké. Kerülnünk kell az excesszív bevitelt, de el kell kerülnünk a hiányállapotokat is (pl. az esszenciális aminosavak vonatkozásában). Ezt pl. újszülöttkorban az anyatejes és a speciális tápszerezes táplálás arany középútjának megtalálásával érhetjük el, amely a valóságban úgy néz ki, hogy mindig a tápszer fogyasztása az ad libitum, és időben is mindig megelőzi a szoptatást, így az excesszusok (és a következményes rossz vérszintek) elkerülhetők. Nagyobb életkorban a természetes (toxikus, de kis mennyiségben mégis szükséges) fehérjék bevitele inkább növényi formában ajánlott, egyrészt mert ebből nagyobb mennyiséget, másrészt a nagyobb volumenben több vitamint, ásványi anyagot és nyomelemet lehet fogyasztani.

Hogy mitől lesz toxikus egy aminosav, az betegségenként változik, néhány esetben intenzív vita tárgya, máskor teljesen egyértelmű. PKU esetében pl. a mai napig tisztázatlan, hogy a kezeletlen betegek idegrendszeri károsodásának oka a fenilalanin-metabolitok felszaporodása és károsító hatása, vagy az ún. LNAA (nagy neutrális aminosav) koncepció szerint az idegrendszerbe kisebb mennyiségben belépő – éppen a felszaporodott fenilalanin miatt kisebbségbe került tirozin és triptofán metabolitok, azaz a dopamin és a szerotonin hiányának következménye. Galaktozémiában és tirozinémia I. típusában ugyanakkor pl. a májkárosítás ténye nem kétséges, könnyen diagnosztizálható és monitorizálható.

Fenilketonúria

Milyen lehetőségeink vannak fenilketonúriában? (Tudni kell, itt a legszélesebbek a lehetőségek, a betegség viszonylagos gyakorisága, több évtizedes szűrőprogramja miatt itt összpontosulnak mindazok az anyagi és kutatási lehetőségek, amelyek a betegek igényeinek valóban megfelelő megoldások kialakításához vezethetnek. Az azonban prognosztizálható, hogy ami ma a PKU – mint az anyagcsere-betegségek modell-betegsége – kezelésében megjelenik, az néhány éven belül a többi anyagcsere-beteg számára is hozzáférhető lesz.)

Lehetőségünk van korfüggő szintetikus aminosav-keverékek használatára. (Ezek összetételükben fiatalabb korban az anyatej, nagyobb korban a hús aminosav tartalmát követve készülnek, természetesen a toxikus fenilalanin kihagyásával.) Az utóbbi években ezek összetétele, kisserelése sokat változott, javult, ma már – ha korlátozott mértékben is – de lehetőség van arra, hogy a betegek jóízű, kisserelésében is egy normál étrendű

energiaitalnak megfelelő formában (ún. RTD – ready-to-drink) fogyasztassák el tápszereiket. Van pl. paradicsomlevesre emlékeztető, meglepően jóízű készítmény is. Emellé választhatunk diétás, alacsony fehérjetartalmú élelmiszereket néhány gyártótól. (Itt is tudni kell, hogy az alacsony fehérjetartalmú élelmiszerek gyártása még nem nagy üzlet, mert az ellátható betegek száma országonként néhány száz. Ha a tandem alapú szűrőrendszer már néhány éve működik majd, a nagyobb létszámú, korán kezelni kezdett, ezért jobb általános állapotú betegcsoport már nagyobb kihívás lesz a magyarországi és külföldi diétás élelmiszergyártók számára is)

További – egyelőre kísérletes – lehetőséget jelentene egy afiziológiás enzim, a fenilalanin- ammónia-liáz bevitele, mely a fenilalanint nem toxikus transz-fahéjsavvá és ammóniává bontaná, de a kísérletek még addig sem jutottak el, hogy a per os, iv. vagy intraperitoneális bevitel lenne célravezető. A fent már vázolt LNAA koncepció alapján próbálkoznak nagy neutrális aminosavak per os bevitelével, diéta nélkül. Az eredmények biztatóak, mert bár a Phe szint magas, az IQ ugyanolyan, mint a diétázóknál. A módszer azonban Európában még csak a 18 éven felüli, aktívan már nem diétázó betegek kezelésére alkalmazható.

Külön kategóriát képez az ún. *atípusos fenilketonuria*. Itt nem a fenilalanin-hidroxiláz, hanem annak kofaktor-bioszintézise a biokémiai hiba forrása. A fenilketonuriások első kórházi kivizsgálása kapcsán végzett tetrahidro-biopterin (BH₄) terheléses vizsgálat a kórállapotot tisztázza (Klasszikus PKU-ban a BH₄ adása nem javít az állapoton, mert nincs indukálható ép enzim, atípusos betegnél prompt, 4–8 órán belül, egy másik még kisebb csoportban 16–24 órán belül csökkenti a Phe szintet). Így a betegek 3 csoportba sorolhatók: a klasszikus PKU-sok csak diétázhatnak, az atípusos (kofaktor-defektusos) betegek csak BH₄ és neurotransmitter kezelésben részesülnek, míg a harmadik csoport, a néhány éve leírt BH₄ szenzitív PKU-sok diéta és BH₄ együttes adása, egyedi kombinációja mellett kezelhetők optimálisan. Érdeemes tudni, hogy Magyarország a maga kb. 16, néhány családból kikerülő atípusos betegével „nagy-hatalom”.

A fenilketonuria kezelésében a diéta eliminációs terápiának, míg az atípusos betegek BH₄, neurotransmitter és a felnőtt betegek LNAA kezelése aktív terápiának minősül.

Homocisztinúria

A betegségnek két formája ismert, az egyik az autoszóm recesszív homocisztinúria, amely a cisztationin-beta-szintetáz enzim veleszületett

hibája, míg a másik a populációgenetikailag jelentős enyhe homociszteinémia, mely a metiléntetrahydrofolsav-reduktáz (MTHFR) enzim C677T (hőlabilis) polymorfizmusa. Míg az előbbi kis- vagy nagygyermekkorban okoz viszonylag enyhe tüneteket, addig az utóbbi a felnőttkor népbetegségeiért felelős. A gyermekkori betegség tüneteinek észlelésekor metioninmentes diétát kell kezdenünk, egyben gyógyszeres terápia is segítségünkre lehet. A betain (trimetil-glicin) HCl egy alternatív enzimrendszeren keresztül visszaalakítja a homociszteint a nem toxikus metioninná, de ezáltal megakadályozza, hogy a szervezet attól megszabaduljon. Így a vérpálya lassan telítődik, és később a szervekben is lerakódik a metionin. Így az a szabály állítható fel, hogy mind a diéta, mind a betain-kezelés elindítása egyedileg, a tünetek súlyosságától függően mérlegelendő, de a diéta nélküli betain-kezelés biztosan rossz döntés. Mind a diéta, mind a betain-terápia eliminációs kezelésnek tekintendő, ugyanígy az enyhe homociszteinémiában adott vitamin-koktél (folsav, B₆, B₁₂, Vit. C) is, mivel mind a toxikus anyag eltávolítását szolgálja.

Tirozinémia

A tirozinémia a tandem-korszak elérkezéséig a legnehezebben, legkésőbb diagnosztizálható betegségek közé tartozott. 3 különböző enzimhibát is leírtak, melyek ismeretének a kezelés szempontjából is van jelentősége. A klinikailag legjelentősebb I. típus ugyanis gyógyszeresen III. típusúvá alakítható, mely által nem képződnek a legtoxikusabb anyagok (a fumaril-acetoacetát és a szukcinil-aceton). A kezelés egyrészt fenilalanin- és tirozinmentes diétából, másrészt az NTBC (2-2-nitro-4-trifluorometil-benzoil-1-3- ciklohexándion, Nitisinone) rendszeres adagolásából áll. Egy frissen publikált, 207 betegen végzett multicentrikus vizsgálat (*Nitisinone, Prescrire Int* 2007(16) 88: 56-8) során a 2 hónaposnál fiatalabbaknál elkezdett kezelés drámai javulást hozott az 5 éves túlélésben, és felére csökkentette a májtranszplancációk számát. Erre a diéta önmagában nem volt képes, főleg a hepatocelluláris adenómák és karcinómák kialakulását nem előzte meg. Itt is a leghatékonyabb terápia a diéta és a gyógyszeres kezelés kombinációja. Mindkettő eliminációs kezelésnek minősül, mivel közös céljuk a toxikus agensek kiiktatása.

Az urea-ciklus zavarai

A toxikus anyag az ammónia, minden terápiánk középpontjában ennek a csökkentése ill. keletkezésének megakadályozása áll. Erre számos, egymással párhuzamosan is alkalmazható lehetőség van. A benzoát

és a Na-fenil-butirát egy-egy aminosavat von ki a gyengélkedő urea-ciklus hatálya alól, a laktulóz a bélben képződött ammónia felszívódását akadályozza meg. A dietoterápia (esszenciális aminosavak adagolása) itt elvében különbözik az eddigiektől. Itt minden aminosav potenciálisan toxikus, hiszen nitrogénforrást jelent. Az esszenciális aminosavak adása itt nem egy veszélytelen, nem toxikus fehérjeforrást jelent, hanem egy magában is a toxicitást esetlegesen fokozó szubsztanciát. Mégis adnunk kell őket, hiszen nélkülük fehérjeszintézis, azaz a szervezet fejlődése, gyarapodása nem képzelhető el. Könnyebbség, hogy itt az ammónia-szint monitorizálásával egy 24 órán át rendelkezésre álló, hipergyors diagnosztikai eszköz van a kezünkben, mellyel akár óránként, étkezésenként is módosíthatjuk a bevittet. További terápiás lehetőségünk a kargluminsav (Carbaglu), mely újraindítja a ledált karbamoil-foszfát-szintetáz (CPS) enzimet, illetve a beteg urea-ciklus miatt hiányzó szubsztanciák (arginin, citrullin, vitaminok, karnitin) bevitele. Ez utóbbiak számítanak aktív terápiának, de itt az esszenciális aminosav-diéta is ide tartozik, hiszen adásával célunk nem az ammóniaszint, tehát a toxicitás csökkentése, hanem a szervezet fehérje-szintézisének előmozdítása.

További amino-acidopátiák és organikus aciduriák

Közös bennük a kezelés elve, az egyetlen oki kezelés a kauzális aminosav(ak) megszorítása, ennek megfelelő fehérjeszegény diéta. Ide tartozik a jávorfaszörp-betegség (MSUD) az elágazó szénláncú aminosavak (Leu, Ile, Val), pontosabban a belőlük akadálytalanul képződött, ám lebomlani nem tudó α -ketosavak toxicitásával, illetve a propionacidémia és a metilmalonsav-aciduria az Ile, Met, Thr, Val (IMTV), a glutáraciduria I. típus a Lys és a Try, az izovalerián-acidémia a Leu és a hiperlizinaemia a Lys toxicitásával. Jelenleg nincs ezeket az eliminációs terápiákat kiegészítő, potencírozó gyógyszeres kezelés, csak tüneti. Sajnos ezeknek a betegségeknek a kezelése ma még csak korlátozott sikerrel kecsegtet, és többségükben meg sem közelíti a fenilketonuriánál szinte minden esetben teljesnek mondható intellektust és jó fizikai állapotot.

Egyéb terápiás sikerek, enzim replacement

Mindenképpen érdemes itt legalább egy mondat erejéig megemlítenünk a tárolási betegségek (Gaucher, Fabry), ill. a II. típusú glikogenózis (Pompe) kezelésében elért újabb sikereket. Itt az eliminációs terápiák egy újabb formáját, a fiziológiás enzim biotechnológiával előállított analóg-

jának bevitelét alkalmazhatjuk. Ezek a terápiák ma még rendkívül drágák, általában eseti bizottság dönt alkalmazhatóságukról, az ún. külön keret felhasználásáról. Ugyancsak előrelépés történt a Smith–Lemli–Opitz szindróma kezelésében a biológiailag értékesíthető koleszterin alkalmazásával. Ez aktív terápia, amennyiben a beteg számára a hibás biószintézis miatt hiányzó anyagot biztosíthatjuk. Ugyancsak előrelépés, ha nem is jelent teljes gyógyulást a congenitális glikozilációs zavarok (CDG, minden sejtfelszín érintettségével) II. típusának mannóz terápiaja. Itt is egy nem bioszintetizálódó makromolekula legalább részleges képződését próbáljuk elősegíteni egyik összetevőjének injektálásával.

Összességében megállapíthatjuk, hogy a veleszületett anyagcserebetegségek kezelésében az 50-es és 60-as években észlelt „nagy ugrását” a terápiás eszköztár folyamatos lassú bővülése, a diagnosztika által megállapított alcsoportok célzottabb megközelítése és kezelése váltja fel. Ennek kapcsán egy-egy kisebb betegcsoport a teljes gyógyulás küszöbére jutott, másoknál a végső megoldás még évtizednyi távolságban van.